

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-213276

⑬ Int. Cl. 4
C 07 D 307/79
307/80
// A 61 K 31/34

識別記号 庁内整理番号
ABF 7252-4C
ABN 7252-4C
ACB
ACD
ACV
ADA
ADU

⑭ 公開 平成1年(1989)8月28日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 ベンゾフラン透導体

⑯ 特 願 昭63-38246

⑯ 出 願 昭63(1988)2月19日

⑰ 発明者 白石 充 大阪府吹田市千里山松が丘3番5-710号

⑰ 発明者 大川 澄紀 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号

⑰ 出願人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

⑰ 代理人 弁理士 岩田 弘

明細書

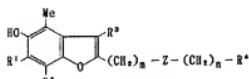
【産業上の利用分野】

1. 発明の名称

ベンゾフラン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、R¹、R²は同一または異なるて水素原子、メチル基またはメトキシ基を示すか、R¹とR²が互いに結合しR¹とR²で-C=CH-CH=C-CH-を示し、R²は置換されていてもよい芳香環基を、R⁴は水素原子、メチル基、置換されていてもよいヒドロキシメチル基、アミド化またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、nは-CH₂-C-基または結合子を、mは0から10までの整数を、pは0から5までの整数をそれぞれ示す。)で表されるベンゾフラン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明の化合物は、トロンボキサンA₁の生合成阻害、活性酸素種の消去作用および5-リボキシゲナーゼの阻害作用のいずれか2つ以上の作用を有し、それらの作用に基づく心、脳、肺、肝などの疾患に対する治療および予防作用を有する新規なベンゾフラン誘導体に関するものである。

【従来技術】

トロンボキサンA₁、ロイコトリエン類および活性酸素種は、種々の疾患における基礎病変に大きく関係しており、いずれも過剰な産生は生体にとって障害因子と成りうることがあきらかにされている。たとえば、トロンボキサンA₁は主に血小板や白血球においてアラキドン酸から生合成され、強力な血小板凝集作用と血管および気管支平滑筋の収縮作用を併有することが知られている。活性酸素種や各種リボキシゲナーゼは生体内の多価不飽和脂肪酸やホスホリビッドを酸化して過酸化脂肪酸や過酸化脂質を生成し、トロンボキサンA₁の過剰な産生を促し、トロンボキサンA₁とブ

ロスタサイクリンの生成のアンバランスをきたす。このような代謝変化によって、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞、消化管潰瘍、喘息、脳浮腫、動脈硬化症などの引き金が引かれるものと考えられている。ロイコトリエン類は、アレルギー性あるいは炎症反応の強力な化学メディエーターで有り、肺末梢気道の収縮を主に引き起こし、気管支喘息に伴う呼吸困難と関係するものと考えられている。また、ロイコトリエン類は毛細血管の透過性亢進や強力な白血球走行を有し、炎症の主な症候の一つである浮腫や細胞浸潤とも深く関係している。ロイコトリエンC₄のような血管や心筋に対する強力な収縮作用は冠状動脈不全、心疾患の原因にもつながるものと考えられている。

一方、最近虚血性組織における病変の進展に活性酸素種が大きな役割を占めていることが明らかにされてきている [I. Fridovich, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 23, 239 (1983); J. M. McCord and G. Ghai, *American Journal of Physiology*,

246, H776 (1984)]。生体における活性酸素種としてはスーパーオキサイド、酸化ラジカル、一重項酸素、過酸化ラジカルなどが考えられている。とりわけスーパーオキサイドの生体内における生成とこれに引き続いて起こる活性酸素種の細胞または組織障害は本質的な要因としてスーパーオキサイドの過剰な生成が重大な意義をもつと考えられる。従って、アラキドン酸カスケードにおけるトロンボキサンA₂の合成酵素やロイコトリエン類の生成の初発酵素である5-リポキシゲナーゼを阻害する物質あるいは活性酸素種を消去する物質などの出現が望まれる。

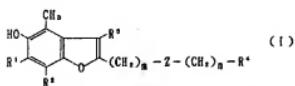
しかしながら、トロンボキサンA₂、ロイコトリエン類、および活性酸素種の産生を複合的に抑制するベンゾフラン誘導体は見当たらない。

【発明が解決しようとする問題点】

本発明は、トロンボキサンA₂の合成阻害、活性酸素種の消去作用および5-リポキシゲナーゼの阻害作用のいずれか2つ以上の作用を有する新規なベンゾフラン誘導体を提供するものである。

【問題を解決するための手段】

本発明は、一般式、



(式中、R¹、R²は同一または異なる水素原子、メチル基またはメトキシ基を示すか、R¹とR²が互いに結合しR¹とR²で-C=H=C-H=C-H-を示し、R³は置換されていてもよい芳香環基を、R⁴は水素原子、メチル基、置換されていてもよいヒドロキシメチル基、アミド化またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、Zは-C=C-基または結合手を、mは0から10までの整数を、nは0から5までの整数をそれぞれ示す。)で示されるベンゾフラン誘導体に開する。

前記一般式(1)中、R⁴で示される置換されていてもよい芳香環基の芳香環基としてはフェニル、ピリジル(2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-

ピリジル)、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)などがあげられ、その置換基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど炭素数1ないし3のアルキル基、フルル、クロル、ブロムなどのハロゲン原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどC₁~C₃のアルコキシ基、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、1-イミダゾリル基、1-イミダゾリルメチル基、トリフロロメチル基などが挙げられ、これらの置換基は芳香環基の任意の位置に1~3個置換してもよい。

前記一般式(1)中、R⁴で示されるヒドロキシメチル基は置換されていてもよく、無置換のヒドロキシメチル基のほか、たとえばメトキシメチルオキシメチル、メチルオキシメチル、アセトキシメチル、ニトロキシメチル、アミノカルボニルオキシメチル、置換アミノカルボニルオキシメチル(例、メチルアミノカルボニルオキシメチル、エチルアミノカルボニルオキシメチル、ジメチルアミノカルボニルオキシメチル、フェニルアミノカ

ボニルオキシメチル)、環状アミノカルボニルオキシメチル(例、モルホリノカルボニルオキシメチル、ビペリジノカルボニルオキシメチルなど)などが挙げられる。また、エステル化されたカルボキシル基としてはたとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブロキシカルボニルなど炭素数2ないし5のアルコキシカルボニル、例えば、フェノキシカルボニルなどの炭素数7ないし8のアリールオキシカルボニルが挙げられる。R'で示されるアミド化されたカルボキシル基は無置換のアミノカルボニルの他そのアミノ基が置換された置換アミノカルボニルでもよくまた環状アミノカルボニルでもよい。置換アミノカルボニルのアミノ基の置換基としては例えは、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど炭素数1ないし4のアルキル、例えはフェニル、ナフチルなど炭素数6ないし10のアリール(これらはさらには環状の任意の位置に例えはヒドロキシル、アミノ、ニトロ、ハロゲン、メチル、メトキシなどの置換基を有していてもよい)、ヒドロ

イコサテトラエン酸、リポキシン類などの)の生成抑制作用、トロンゴキサンA、合成酵素の阻害作用、トロンゴキサンA、受容体拮抗作用、および活性酵素類の消去作用のいずれか2つ以上の作用を有し、しかも毒性、副作用は極めて低い。したがって本発明の化合物(1)は哺乳動物(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、人など)における血栓症、心、肺、脳、腎における動脈血管平滑筋の収縮あるいは葉緒による虚血性疾患(例えば、心筋梗塞、脳卒中)、腎炎、肺不全、気管支喘息、乾せん、炎症、即時性アレルギー、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、脂肪肝、肝炎、肝硬変、過敏症膀胱炎、免疫不全、活性酸素種(スーパーオキサイド、水酸化ラジカル、過酸化脂質など)による生体組織、酵素、細胞などの障害によって惹起される循環器系疾患(心筋梗塞、脳卒中、腎炎など)や妊娠などの疾患に対して治療および予防効果が期待され、たとえば抗血栓剤、抗血管痙攣剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、乾せん治療剤、心、肺、循環器系改善剤、腎炎治療剤、活性酸素除去剤、抗凝剤、アラキドン酸カスケード物質

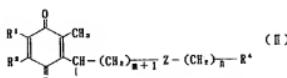
キシル基などが挙げられ、アミド化されたカルボキシル基の具体例としては、例えばアミノカルボニル、炭素数2ないし4個のモノーまたはジーアルキルアミノカルボニル(メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル)、フェニルアミノカルボニル、置換フェニルアミノカルボニル(例えば、p-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル、p-メトキシフェニルアミノカルボニル)などが挙げられる。頭状アミノカルボニルとしては例えばモルホリノカルボニル、ビペリジンカルボニルなどが挙げられる。nとnの和は12以下であるのが好ましい。

本発明化合物(1)は、多価不飽和脂肪酸(リノール酸、 γ -リノレン酸、 α -リノレン酸、アラキドン酸、ジホモ- γ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸)の代謝改善、特に過酸化脂肪酸の生成抑制作用(抗過酸化作用)あるいは5-リポキシゲナーゼ系代謝産物(例、ロイコトリエン類、5-ヒドロキシイコサテトラエン酸、5-ペーオキシエ

細胞改善剤などの医薬として有用である。

本発明化合物は毒性が低く、そのままもしくは自体公知の蒸素的に許容される粗体、試形剤などと混合した医薬組成物(例、緩剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤)として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、たとえば、成人の血栓症患者に対して経口投与の場合、通常1回量として約0.1mg/kg～20mg/kg体重程度、好ましくは0.2mg/kg～10mg/kg体重程度を1日1～3回程度投与するのが好都合である。

本発明にかかる一般式(1)で表わされる化合物は一般式

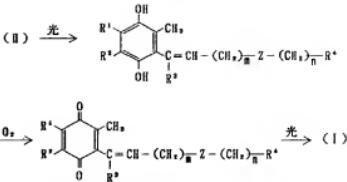


〔或由、各記号は前記と同意義である〕で表わさ

れる化合物に酸素の存在下、光を照射することにより製造することができる。

この反応は、たとえばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類などの有機溶媒中で有利に進行する。光照射には約240ナノメートル(nm)から400nmまでの波長を含む光助起光線が用いられる。好ましい波長としてはキノン誘導体(II)のキノンカルボニル基に由来するn→σ吸収波長、すなわち290nmから350nmが用いられる。光源としてはハロゲンランプ、タングステンランプ、蛍光灯、日光などが挙げられる。

本反応はたとえばトリエチルアミン、ピリジンなどの塩基性物質の存在下で有利に進行する。酸素は空気で充分である。反応温度は通常-20℃～-50℃、好ましくは0℃～室温である。この反応はつぎに示す3段階反応で進行する。

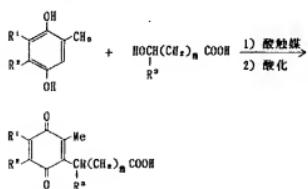


化合物(II)はまず光照射によって分子内酸化還元反応が進行してヒドロキノン誘導体(III)に変化し、ヒドロキノン誘導体(III)は空気、酸素の存在下に酸化を受けてキノン誘導体(IV)に変化し、ついでキノン誘導体(IV)は光閉環反応を起こしてベンゾフラン誘導体(I)に変化する。この光反応は、上記に述べたように光による分子内酸化還元反応と光閉環反応をふくむ。したがって、ベンゾフラン誘導体の製造にはキノン誘導体(II)または(IV)のいずれも使用することができる。

かくして製造されるベンゾフラン誘導体(I)は、自体公知の分離、精製手段(例、クロマトグラフィ

ー、結晶化法)などにより単離採取することができる。

前記一般式(II)で表わされる化合物は特開昭61-144840および特願昭62-21516に記載の方法によって製造することができる。たとえば、下記の反応工程を利用することにより製造することができる。



【発明の効果】

本発明に係る新規ベンゾフラン誘導体は多価不飽和脂肪酸の代謝改善、特にアラキドン酸カスケード物質の生合成の調節(プロスタグランジンI₂、合成酵素の不活性化抑制、5-リポキシゲナーゼ

阻害作用、トロンボキサンA₂合成酵素阻害など)および活性酸素種消去作用を有し、心、脳、肺などの機能およびそれらの循環器の障害改善剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤などの医薬品として有用である。

実験例 1 5-リポキシゲナーゼ阻害作用

RBL-1細胞(rat basophilic leukemia cells)10⁵細胞をMCM(mast cell medium)0.5mlに懸滴し、これにあらかじめ調整した被検液(MCM 0.5ml、アラキドン酸50μg、キノン化合物(最終濃度が10μM、1μM、0.1μMからなる))を加え、37℃で20分間反応を行った。反応後エタノール4mlを加えよくふりまぜたのち、室温で10分間放置した。ついで遠心機(20000回転/分)に10分間かけ、上澄液を分離した。この上澄液を試圧下に乾固した。濃縮液に60%含水メタノール溶液0.5mlを加えた。この溶液を100μlとり、高速液体クロマトグラフィーに付し、5-HETE(5-hydroxy-eicosatetraenoic acid)の定量を行った。5-

HETEは237 nmの吸収を紫外線吸収モニターで測定した。5-HETEの生成抑制率(1E)(1-b/a)×100で表される。aは被検化合物を含まないときのピーク高またはピーク面積値を、bは被検化合物を含んでいるときのピーク高またはピーク面積値を表す。

【実験結果】

結果は表1に示すとおり、5-HETEの強い生成抑制作用を示した。

表1

化合物番号	5-HETE生成抑制効果(%)		
	化合物の濃度		
	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M
3	99	99	15
4	100	100	30
5	100	99	19
8	100	61	15
9	100	99	14
15	100	100	25
16	99	83	13
19	99	98	14
20	100	96	10

表2

化合物番号	抑制率(%)
3	83
4	100
5	87
6	78
8	67
9	88
14	97
15	83
17	100
18	100

(化合物の濃度はすべて10⁻⁶M)

実施例1 (化合物番号1)

4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-4-フェニル酷酸(1.0g)のエタノール(1.0L)溶液にプロムライト(牛尾電機製, JCD 100-650L L)を4時間照射した。この間、反応液の温度を10~40℃に保ちながらさせた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、2

実施例2 ラット脳ホモジネートにおける過酸化脂質生成の抑制作用

方法:雌性SDラット(12週令)をペントバルビタール麻酔下、しゃ潺血したち脳組織を摘出した。脳組織をリン酸緩衝液(pH 7.4)中ホモジネートし、5%ホモジネートとして用いた。同ホモジネートを37℃, 1時間反応した後、Ohkawaら(Analitical Biochemistry), 95, 351, 1979の記載にしたがって過酸化脂質の生成量をチオバカルビツル酸法により測定した。被検化合物は5%ホモジネート中に反応まえに最終濃度10⁻⁶Mとなるように添加した。過酸化脂質生成の抑制作用は溶媒(DMSO)添加群と比較し、%抑制率として表2に示した。

実験結果:表2に示すように過酸化脂質生成反応を強く抑制した。

-(5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチル-3-フェニル-ベンゾ[b]フラン-2-イル)酢酸(0.66g, 6.8%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは、表3, 表4に示した。本実施例に準じて、化合物番号2~5, 7~8, 10~14, 16~17, 19~21を製造した。

実施例2 (化合物番号6)

2,3,5-トリメチル-6-(1-フェニルヘプチル)-1,4-ベンゾキノン(0.32g)のメタノール(320mL)溶液にプロムライトを4時間照射した。この間、反応液の温度を10~40℃に保ちながらさせた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル/ヘキサン(1:2)で溶出し精製して、5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチル-2-ベンチル-3-フェニル-ベンゾ[b]フラン(0.31g, 9.6%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは、表3, 表4に示した。本実施例に準じて、化合物番号9, 15, 18を製造した。

実施例3 (化合物番号1)

4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-4-フェニル酢酸(6.55g)のエタノール(6.55ml)溶液にビリジン(1.66g)を加え、プロムライトを6時間照射した。この間、反応温度を10～40℃に保ちかきませながら反応を行った。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、1N塩酸を加えて抽出。酢酸エチル層をとり出し、水洗、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、化合物番号1(4.90g, 75%)を得た。

物性および核磁気共鳴スペクトルデータは、表3、表4に示した。本実施例に準じて、化合物番号8を製造した。

実施例4 (化合物番号9)

7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-7-フェニルヘプタン酸メチル(0.50g)のメタノール/酢酸エチル(1:1)(5.0ml)溶液にプロムライトを3時間照射した。

して7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-7-フェニル-6-ヘプタン酸メチル(0.16g)を得た。油状物。核磁気共鳴スペクトル(重クロロホルム中): δ 1.4～1.8(4H), 1.9～2.1(2H), 1.92(3H), 2.00(3H), 2.06(3H), 2.27(2H), 3.63(3H), 6.17(1H), 7.23(5H)。

このキノン体(0.14g)をメタノール(7.0ml)に溶解し、プロムライトを3時間照射した。反応終了後、メタノールを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテルで溶出し、精製して、化合物番号9(0.14g)を得た。

物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表3、表4に示した。

この間、反応液の温度を10～40℃に保ちながらかきませた(途中で光照射を止め、中間体を確認するために)。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル/ヘキサン(1:1)、ついでイソプロピルエーテルで順次溶出し精製して、7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ヒドロキノン-2-イル)-7-フェニル-6-ヘプタン酸メチル(0.20g)を得た。油状物。核磁気共鳴スペクトル(重クロロホルム中): δ 1.4～1.8(4H), 1.90(3H), 2.21(6H), 3.63(3H), 4.53(1H), 4.83(1H), 6.48(1H), 7.26(5H)。

このヒドロキノン体(0.18g)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、光しゃへい下、1M塩化第二鉄水溶液(1ml)を加え、室温で20分かきませた。テトラヒドロフランを減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加えて抽出。酢酸エチル層を食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣に光しゃへい下、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテルで溶出し、精製

1

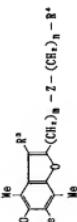


表3

化合物番号	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁶	R⁷	R⁸	R⁹	R¹⁰	R¹¹	R¹²	R¹³	R¹⁴	R¹⁵	R¹⁶	R¹⁷	R¹⁸	R¹⁹	R²⁰	R²¹	R²²	R²³	R²⁴	R²⁵	R²⁶	R²⁷	R²⁸	R²⁹	R³⁰	R³¹	R³²	R³³	R³⁴	R³⁵	R³⁶	R³⁷	R³⁸	R³⁹	R⁴⁰	R⁴¹	R⁴²	R⁴³	R⁴⁴	R⁴⁵	R⁴⁶	R⁴⁷	R⁴⁸	R⁴⁹	R⁵⁰	R⁵¹	R⁵²	R⁵³	R⁵⁴	R⁵⁵	R⁵⁶	R⁵⁷	R⁵⁸	R⁵⁹	R⁶⁰	R⁶¹	R⁶²	R⁶³	R⁶⁴	R⁶⁵	R⁶⁶	R⁶⁷	R⁶⁸	R⁶⁹	R⁷⁰	R⁷¹	R⁷²	R⁷³	R⁷⁴	R⁷⁵	R⁷⁶	R⁷⁷	R⁷⁸	R⁷⁹	R⁸⁰	R⁸¹	R⁸²	R⁸³	R⁸⁴	R⁸⁵	R⁸⁶	R⁸⁷	R⁸⁸	R⁸⁹	R⁹⁰	R⁹¹	R⁹²	R⁹³	R⁹⁴	R⁹⁵	R⁹⁶	R⁹⁷	R⁹⁸	R⁹⁹	R¹⁰⁰	R¹⁰¹	R¹⁰²	R¹⁰³	R¹⁰⁴	R¹⁰⁵	R¹⁰⁶	R¹⁰⁷	R¹⁰⁸	R¹⁰⁹	R¹¹⁰	R¹¹¹	R¹¹²	R¹¹³	R¹¹⁴	R¹¹⁵	R¹¹⁶	R¹¹⁷	R¹¹⁸	R¹¹⁹	R¹²⁰	R¹²¹	R¹²²	R¹²³	R¹²⁴	R¹²⁵	R¹²⁶	R¹²⁷	R¹²⁸	R¹²⁹	R¹³⁰	R¹³¹	R¹³²	R¹³³	R¹³⁴	R¹³⁵	R¹³⁶	R¹³⁷	R¹³⁸	R¹³⁹	R¹⁴⁰	R¹⁴¹	R¹⁴²	R¹⁴³	R¹⁴⁴	R¹⁴⁵	R¹⁴⁶	R¹⁴⁷	R¹⁴⁸	R¹⁴⁹	R¹⁵⁰	R¹⁵¹	R¹⁵²	R¹⁵³	R¹⁵⁴	R¹⁵⁵	R¹⁵⁶	R¹⁵⁷	R¹⁵⁸	R¹⁵⁹	R¹⁶⁰	R¹⁶¹	R¹⁶²	R¹⁶³	R¹⁶⁴	R¹⁶⁵	R¹⁶⁶	R¹⁶⁷	R¹⁶⁸	R¹⁶⁹	R¹⁷⁰	R¹⁷¹	R¹⁷²	R¹⁷³	R¹⁷⁴	R¹⁷⁵	R¹⁷⁶	R¹⁷⁷	R¹⁷⁸	R¹⁷⁹	R¹⁸⁰	R¹⁸¹	R¹⁸²	R¹⁸³	R¹⁸⁴	R¹⁸⁵	R¹⁸⁶	R¹⁸⁷	R¹⁸⁸	R¹⁸⁹	R¹⁹⁰	R¹⁹¹	R¹⁹²	R¹⁹³	R¹⁹⁴	R¹⁹⁵	R¹⁹⁶	R¹⁹⁷	R¹⁹⁸	R¹⁹⁹	R²⁰⁰	R²⁰¹	R²⁰²	R²⁰³	R²⁰⁴	R²⁰⁵	R²⁰⁶	R²⁰⁷	R²⁰⁸	R²⁰⁹	R²¹⁰	R²¹¹	R²¹²	R²¹³	R²¹⁴	R²¹⁵	R²¹⁶	R²¹⁷	R²¹⁸	R²¹⁹	R²²⁰	R²²¹	R²²²	R²²³	R²²⁴	R²²⁵	R²²⁶	R²²⁷	R²²⁸	R²²⁹	R²³⁰	R²³¹	R²³²	R²³³	R²³⁴	R²³⁵	R²³⁶	R²³⁷	R²³⁸	R²³⁹	R²⁴⁰	R²⁴¹	R²⁴²	R²⁴³	R²⁴⁴	R²⁴⁵	R²⁴⁶	R²⁴⁷	R²⁴⁸	R²⁴⁹	R²⁵⁰	R²⁵¹	R²⁵²	R²⁵³	R²⁵⁴	R²⁵⁵	R²⁵⁶	R²⁵⁷	R²⁵⁸	R²⁵⁹	R²⁶⁰	R²⁶¹	R²⁶²	R²⁶³	R²⁶⁴	R²⁶⁵	R²⁶⁶	R²⁶⁷	R²⁶⁸	R²⁶⁹	R²⁷⁰	R²⁷¹	R²⁷²	R²⁷³	R²⁷⁴	R²⁷⁵	R²⁷⁶	R²⁷⁷	R²⁷⁸	R²⁷⁹	R²⁸⁰	R²⁸¹	R²⁸²	R²⁸³	R²⁸⁴	R²⁸⁵	R²⁸⁶	R²⁸⁷	R²⁸⁸	R²⁸⁹	R²⁹⁰	R²⁹¹	R²⁹²	R²⁹³	R²⁹⁴	R²⁹⁵	R²⁹⁶	R²⁹⁷	R²⁹⁸	R²⁹⁹	R³⁰⁰	R³⁰¹	R³⁰²	R³⁰³	R³⁰⁴	R³⁰⁵	R³⁰⁶	R³⁰⁷	R³⁰⁸	R³⁰⁹	R³¹⁰	R³¹¹	R³¹²	R³¹³	R³¹⁴	R³¹⁵	R³¹⁶	R³¹⁷	R³¹⁸	R³¹⁹	R³²⁰	R³²¹	R³²²	R³²³	R³²⁴	R³²⁵	R³²⁶	R³²⁷	R³²⁸	R³²⁹	R³³⁰	R³³¹	R³³²	R³³³	R³³⁴	R³³⁵	R³³⁶	R³³⁷	R³³⁸	R³³⁹	R³⁴⁰	R³⁴¹	R³⁴²	R³⁴³	R³⁴⁴	R³⁴⁵	R³⁴⁶	R³⁴⁷	R³⁴⁸	R³⁴⁹	R³⁵⁰	R³⁵¹	R³⁵²	R³⁵³	R³⁵⁴	R³⁵⁵	R³⁵⁶	R³⁵⁷	R³⁵⁸	R³⁵⁹	R³⁶⁰	R³⁶¹	R³⁶²	R³⁶³	R³⁶⁴	R³⁶⁵	R³⁶⁶	R³⁶⁷	R³⁶⁸	R³⁶⁹	R³⁷⁰	R³⁷¹	R³⁷²	R³⁷³	R³⁷⁴	R³⁷⁵	R³⁷⁶	R³⁷⁷	R³⁷⁸	R³⁷⁹	R³⁸⁰	R³⁸¹	R³⁸²	R³⁸³	R³⁸⁴	R³⁸⁵	R³⁸⁶	R³⁸⁷	R³⁸⁸	R³⁸⁹	R³⁹⁰	R³⁹¹	R³⁹²	R³⁹³	R³⁹⁴	R³⁹⁵	R³⁹⁶	R³⁹⁷	R³⁹⁸	R³⁹⁹	R⁴⁰⁰	R⁴⁰¹	R⁴⁰²	R⁴⁰³	R⁴⁰⁴	R⁴⁰⁵	R⁴⁰⁶	R⁴⁰⁷	R⁴⁰⁸	R⁴⁰⁹	R⁴¹⁰	R⁴¹¹	R⁴¹²	R⁴¹³	R⁴¹⁴	R⁴¹⁵	R⁴¹⁶	R⁴¹⁷	R⁴¹⁸	R⁴¹⁹	R⁴²⁰	R⁴²¹	R⁴²²	R⁴²³	R⁴²⁴	R⁴²⁵	R⁴²⁶	R⁴²⁷	R⁴²⁸	R⁴²⁹	R⁴³⁰	R⁴³¹	R⁴³²	R⁴³³	R⁴³⁴	R⁴³⁵	R⁴³⁶	R⁴³⁷	R⁴³⁸	R⁴³⁹	R⁴⁴⁰	R⁴⁴¹	R⁴⁴²	R⁴⁴³	R⁴⁴⁴	R⁴⁴⁵	R⁴⁴⁶	R⁴⁴⁷	R⁴⁴⁸	R⁴⁴⁹	R⁴⁵⁰	R⁴⁵¹	R⁴⁵²	R⁴⁵³	R⁴⁵⁴	R⁴⁵⁵	R⁴⁵⁶	R⁴⁵⁷	R⁴⁵⁸	R⁴⁵⁹	R⁴⁶⁰	R⁴⁶¹	R⁴⁶²	R⁴⁶³	R⁴⁶⁴	R⁴⁶⁵	R⁴⁶⁶	R⁴⁶⁷	R⁴⁶⁸	R⁴⁶⁹	R⁴⁷⁰	R⁴⁷¹	R⁴⁷²	R⁴⁷³	R⁴⁷⁴	R⁴⁷⁵	R⁴⁷⁶	R⁴⁷⁷	R⁴⁷⁸	R⁴⁷⁹	R⁴⁸⁰	R⁴⁸¹	R⁴⁸²	R⁴⁸³	R⁴⁸⁴	R⁴⁸⁵	R⁴⁸⁶	R⁴⁸⁷	R⁴⁸⁸	R⁴⁸⁹	R⁴⁹⁰	R⁴⁹¹	R⁴⁹²	R⁴⁹³	R⁴⁹⁴	R⁴⁹⁵	R⁴⁹⁶	R⁴⁹⁷	R⁴⁹⁸	R⁴⁹⁹	R⁵⁰⁰	R⁵⁰¹	R⁵⁰²	R⁵⁰³	R⁵⁰⁴	R⁵⁰⁵	R⁵⁰⁶	R⁵⁰⁷	R⁵⁰⁸	R⁵⁰⁹	R⁵¹⁰	R⁵¹¹	R⁵¹²	R⁵¹³	R⁵¹⁴	R⁵¹⁵	R⁵¹⁶	R⁵¹⁷	R⁵¹⁸	R⁵¹⁹	R⁵²⁰	R⁵²¹	R⁵²²	R⁵²³	R⁵²⁴	R⁵²⁵	R⁵²⁶	R⁵²⁷	R⁵²⁸	R⁵²⁹	R⁵³⁰	R⁵³¹	R⁵³²	R⁵³³	R⁵³⁴	R⁵³⁵	R⁵³⁶	R⁵³⁷	R⁵³⁸	R⁵³⁹	R⁵⁴⁰	R⁵⁴¹	R⁵⁴²	R⁵⁴³	R⁵⁴⁴	R⁵⁴⁵	R⁵⁴⁶	R⁵⁴⁷	R⁵⁴⁸	R⁵⁴⁹	R⁵⁵⁰	R⁵⁵¹	R⁵⁵²	R⁵⁵³	R⁵⁵⁴	R⁵⁵⁵	R⁵⁵⁶	R⁵⁵⁷	R⁵⁵⁸	R⁵⁵⁹	R⁵⁶⁰	R⁵⁶¹	R⁵⁶²	R⁵⁶³	R⁵⁶⁴	R⁵⁶⁵	R⁵⁶⁶	R⁵⁶⁷	R⁵⁶⁸	R⁵⁶⁹	R⁵⁷⁰	R⁵⁷¹	R⁵⁷²	R⁵⁷³	R⁵⁷⁴	R⁵⁷⁵	R⁵⁷⁶	R⁵⁷⁷	R⁵⁷⁸	R⁵⁷⁹	R⁵⁸⁰	R⁵⁸¹	R⁵⁸²	R⁵⁸³	R⁵⁸⁴	R⁵⁸⁵	R⁵⁸⁶	R⁵⁸⁷	R⁵⁸⁸	R⁵⁸⁹	R⁵⁹⁰	R⁵⁹¹	R⁵⁹²	R⁵⁹³	R⁵⁹⁴	R⁵⁹⁵	R⁵⁹⁶	R⁵⁹⁷	R⁵⁹⁸	R⁵⁹⁹	R⁶⁰⁰	R⁶⁰¹	R⁶⁰²	R⁶⁰³	R⁶⁰⁴	R⁶⁰⁵	R⁶⁰⁶	R⁶⁰⁷	R⁶⁰⁸	R⁶⁰⁹	R⁶¹⁰	R⁶¹¹	R⁶¹²	R⁶¹³	R⁶¹⁴	R⁶¹⁵	R⁶¹⁶	R⁶¹⁷	R⁶¹⁸	R⁶¹⁹	R⁶²⁰	R⁶²¹	R⁶²²	R⁶²³	R⁶²⁴	R⁶²⁵	R⁶²⁶	R⁶²⁷	R⁶²⁸	R⁶²⁹	R⁶³⁰	R⁶³¹	R⁶³²	R

表4 核磁気共鳴スペクトルデータ

化合物番号	TMS 内部標準, δ 値(ppm), 重クロロホルム中
1 *	1.90(3H), 2.23(3H), 2.36(3H), 3.53(2H), 7.43(5H), 7.72(2H)
2	1.90(3H), 2.22(3H), 2.37(3H), 2.70(2H), 2.92(2H), 7.32(5H), 7.80(2H)
3	1.89(3H), 2.21(3H), 2.3~2.6(1H), 2.38(3H), 2.51(2H), 2.78(2H), 4.11(2H), 4.84(1H), 7.33(5H)
4	1.4~1.9(5H), 1.90(3H), 2.24(3H), 2.40(3H), 2.61(2H), 3.53(2H), 4.69(1H), 7.37(5H)
5	1.4~1.8(4H), 1.91(3H), 2.24(3H), 2.41(3H), 2.60(2H), 3.97(2H), 4.88(2H), 5.07(1H), 7.34(5H)
6	0.83(3H), 1.0~1.4(4H), 1.5~1.8(2H), 1.90 (3H), 2.23(3H), 2.41(3H), 2.57(2H), 4.41 (1H), 7.33(5H)
7	1.2~1.8(7H), 1.90(3H), 2.23(2H), 2.40(3H), 2.55(2H), 3.48(2H), 5.19(1H), 7.34(5H)
8	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.25(3H), 2.27(2H), 2.41(3H), 2.61(2H), 7.35(5H), 8.02(2H)
9	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.23(2H), 2.25(3H), 2.42(3H), 2.60(2H), 3.81(3H), 4.47(1H), 7.34(5H)

1 0	1.20(3H), 1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.22(2H), 2.26(3H), 2.41(3H), 2.60(2H), 4.08(2H), 4.48 (1H), 7.34(5H)
1 1 *	1.4~1.7(4H), 1.84(3H), 2.00(2H), 2.19(3H), 2.34(3H), 2.54(2H), 5.60(1H), 7.13(1H), 7.2 ~7.5(5H), 7.60(1H)
1 2	1.10(6H), 1.5~1.8(4H), 1.93(3H), 2.03(2H), 2.27(3H), 2.43(3H), 2.60(2H), 4.07(1H), 4.56 (1H), 5.10(1H), 7.38(5H)
1 3	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.18(2H), 2.24(3H), 2.2~2.5(4H), 2.39(3H), 2.59(2H), 3.32(2H), 3.56(2H), 4.16(1H), 4.67(1H), 7.1~7.4 (10H), 7.33(5H)
1 4	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.24(3H), 2.26(2H), 2.40(3H), 2.60(2H), 7.07(2H), 7.26(2H), 7.81 (2H)
1 5	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.23(2H), 2.25(3H), 2.41(3H), 2.59(2H), 3.62(3H), 4.51(1H), 7.0 ~7.4(4H)
1 6	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.1~2.4(2H), 2.23 (3H), 2.40(3H), 2.59(2H), 7.21(2H), 7.37 (2H), 7.86(2H)

1 7	1.5~1.8(4H), 1.93(3H), 2.25(3H), 2.27(2H), 2.38(3H), 2.40(3H), 2.60(2H), 7.10(4H), 7.84 (2H)
1 8	1.5~1.8(4H), 1.93(3H), 2.23(2H), 2.24(3H), 2.38(3H), 2.40(3H), 2.59(2H), 3.60(3H), 4.60 (1H), 7.18(5H)
1 9	1.1~1.4(4H), 1.4~1.8(4H), 1.92(3H), 2.26 (3H), 2.27(2H), 2.42(3H), 2.59(2H), 7.35 (5H), 7.74(2H)
2 0	1.5~1.8(4H), 2.03(3H), 2.03(2H), 2.31(2H), 2.69(2H), 7.1~8.5(10H)
2 1 *	2.03(3H), 2.23(3H), 2.37(3H), 7.47(1H), 7.87(2H), 8.60(1H), 8.67(1H)

* DMSO-d₆中測定

代理人 弁理士 岩田

